Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. K r e s s

KLINISCHE UND LEBERBIOPTISCHE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT SCHLAFMITTELVERGIFTUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Humpert
aus Stettin

1965

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e s s

KLINISCHE UND LEBERBIOPTISCHE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT SCHLAFMITTELVERGIFTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Ulrich Humpert

aus Stettin

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr.med. Günter N e u h a u s

Korreferent: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 30. März 1965

Meinen Eltern, Hans und Dora Humpert, gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	3
II. KRANKENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODIK	3
III. ERGEBNISSE	7
1.) BSR	7
2.) Blutbild	10
3.) Elektrophorese	10
4.) Serumlabilitätsproben	14
a) Weltmann-Koagulationsband	14
b) Thymoltrübungsprobe, MANCKE-SOMMER-Reaktion	14
5.) Leberfunktionsproben	14
a) Bromsulphaleinprobe	14
b) Galaktoseprobe	14
c) Gerinnungsfaktoren II, V, VII	16
d) Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT)	19
6.) Histologie der Leberpunktate	28
IV. DISKUSSION	30
1.) BSR	30
2.) Blutbild (Eosinopenie)	32
3.) Elektrophorese	33
4.) Weltmann-Koagulationsband	34
5.) Leberfunktionsproben: Thymoltrübungsprobe, MANCKE-SOMMER-Reaktion, Bromsulphaleintest und Galaktoseprobe	34
6.) Gerinnungsfaktoren	35
7.) Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT)	35
Z U S A M M E N F A S S U N G	39
L I T E R A T U R	I

I. EINLEITUNG

In der modernen Zivilisationsgesellschaft findet sich in dem Krankengut der internen Medizin eine stetig ansteigende Rate von Patienten mit Schlafmittelvergiftungen, meist in suicidaler Absicht (IBE, NEUHAUS u. REMMER (15); KUTSCHERA-AICHBERGEN (18); LAUBENTHAL (20); MOESCHLIN (23)).
Bei der Beobachtung und Behandlung dieser Patienten erhebt sich die Frage, ob aus den bei ihnen erhobenen klinischen Befunden der Schweregrad der Vergiftung erschlossen werden kann. Wie aus Arbeiten von NEUHAUS (26); DRANGE (4); EVANS u. BUTTERFIELD (8); GILETTE, MANSBERGER jr., OPPENHEIMER, CALDWELL u. NEFF (9); PROBST, SCHUMACHER u. MÜLLER (30); EISENREICH u.DEININGER (6); HIRSCHBERG (12) sowie ZETTEL u. KNEDEL (36) hervorgeht, rufen verschiedenartige Krankheitsbilder in unspezifischer Weise Änderungen bestimmter klinischer Befunde in Abhängigkeit von der Schwere des Eingriffs in die Unversehrtheit des Organismus hervor. Bei diesen Autoren standen die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Elektrophorese und das Verhalten der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild im Vordergrund der Betrachtung.
Es war zu klären, ob bei Schlafmittelvergiftungen ähnliche Befunde in Abhängigkeit vom Intoxikationsgrad zu beobachten waren. Es mußte dabei geprüft werden, ob nicht die erhobenen Befunde in spezifischer Weise durch die Vergiftung selbst oder durch Schäden an den Leberzellen bedingt oder beeinflußt werden.

II. KRANKENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODIK

Es wurden 20 Patienten beiderlei Geschlechts mit Schlafmittelvergiftungen leichten und schweren Grades eingehend untersucht. In allen Fällen handelte es sich um Suicidversuche.

Über das Alter der Kranken, die Art des eingenommenen Schlafmittels und dessen chemische Bezeichnung, die eingenommene

Menge und die Länge der Bewußtlosigkeit gibt Tab. I Auskunft. 18 Patienten überlebten, bei zwei Kranken trat nach etwa einwöchigem Krankenhausaufenthalt der exitus letalis ein. Bei der ersten klinischen Unterscheidung zwischen leichten und schweren Vergiftungen richteten wir uns nach dem Vorgehen von MOESCHLIN (23):

ATMUNG	REFLEXE			SCHWEREGRAD
	CORNEAL-	RACHEN-	SEHNEN-	
gut	+++	+++	++	leicht
schlecht oder Cheyne-Stokes	-	-	oft - (eventl. +)	schwer

Danach wurde bei den überlebenden Patienten zwischen 11 schweren und 7 leichten Vergiftungen (Gruppe A) unterschieden. Bei den schweren Intoxikationen unterschieden wir solche ohne (Gruppe B) und mit (Gruppe C) entzündlichen Komplikationen.

Bei den Fällen 1, 8, 9, 12, 15, 16 wurden Schlafmittelvergiftungen ohne, bei den Fällen 10, 17, 18, 19, 20 mit schweren entzündlichen Komplikationen (Bronchopneumonie, Cystopyelitis, Thrombophlebitis usw.) beobachtet.

Alle Kranken wurden ständig (auch nachts) klinisch beobachtet. Mehrmals in 24 Stunden erfolgte die Erhebung des Reflexstatus. Die Atmung, der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden in 1/2- bis einstündlichem Abstand überprüft. Die Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr erfolgte aufgrund täglicher Bilanzierung bei gleichzeitiger Kontrolle der arteriellen Blutgasverhältnisse.

Bei den Patienten wurde während der Dauer der Bewußtlosigkeit in täglichem Abstand das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, der eosinophilen Granulozyten, der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und der Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase geprüft.

Tabelle I:

Pat. Nr.	Name	Alter Jahre	Art des Schlafmittels	Menge g	Bewußtlosigkeit Tage
1	H.,A.	38	Carbromal	5,0	4
2	E.,H.	35	Phenobarbital	2 - 3,0	5
3	K.,S.	22	Methaqualone-hydrochlorid	4,0	2
4	K.,J.	38	Noctal(R)	1,2	1
5	Z.,M.	51	Pethidin	0,375 ?	2
6	K.,E.	56	Hovadorm(R)	?	3
7	G.,B.	19	Methaqualone-hydrochlorid	4,0	2
8	V.,I.	55	Methaqualone-hydrochlorid	4,0	7
9	H.,H.	52	Quadro-Nox(R)	4,6	1
10	W.,A.	20	Noctal(R)	ca.10,0	4
11	v.Z.,G.	42	Phenobarbital	12,0	5
12	K.,H.	43	Comital-L(R)	7,5	5
13	K.,H.	25	Methaqualone-hydrochlorid	2,0	2
14	B.,R.	23	Medomin(R)	3,4	2
15	St.,E.	20	Glutethimide + Noctal(R)	4,5	4
16	S.,A.	16	Nocturetten(R)	16,0	4
17	G.,M.	23	Secobarbital Hydroxyzine	0,35 ?	5
18	H.,A.	49	Quadro-Nox(R)	9,2	3
19	M.,D.	23	Glutethimide Cyclobarbital	11,5	10
20	K.,M-H.	36	Barbital	2,5	7

Tabelle I - Fortsetzung:

	Chemische Bezeichnungen der aufgeführten Schlafmittel (bzw. Hauptbestandteil)
Barbital	5,5.-Diäthylbarbitursäure
Carbromal	α-Bromdiäthylacetylcarbamid
Comital-L(R)	5,5-Diphenylhydantoin, 1-Methyl-5-phenyl-äthyl-barbitursäure, 5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure
Cyclobarbital	5-($\Delta^{1,2}$-Cyclohexenyl)-5-äthylbarbitursäure
Glutethimide	3-Phenyl-3-äthyl-2.6-dioxopiperidin
Hovadorm(R)	s. Carbromal
Hydroxyzine	1-p-Chlorbenzhydryl-4-(2'-(2"-hydroxyäthoxy)-äthyl)-diäthylen-diamin
Medomin	5-(1'-Cycloheptenyl)-5-äthylbarbitursäure
Methaqualone-hydrochlorid	2-Methyl-3-o-tolyl-4(3 H)-chinazolinon
Noctal(R)	5-Isopropyl-5-(ß-bromallyl)-barbitursäure
Nocturetten	Bromdiäthylisopropylacetylcarbamid
Pethidin	1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester
Phenobarbital	5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure
Quadro-Nox(R)	5,5-Diäthylbarbitursäure
Secobarbital	5-Allyl-5-(1'-methyl-butyl)-barbitursäure

In zweitägigem Abstand kontrollierten wir die Serum-Elektrophorese, das Weltmann'sche Koagulationsband, die Thymoltrübungsprobe sowie die Reaktion nach MANCKE-SOMMER (24 e).
Bei allen Patienten wurden Leberblindpunktionen nach der Methode von KALK u. WILDHIRT (16) durchgeführt. Die erste Punktion wurde mit einer Ausnahme am 4. Tag post intoxicationem vorgenommen. Bei 7 Kranken führten wir eine zweite Leberblindpunktion nach einem Zeitraum von 10 - 20 Tagen p.i.durch.+)
Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der üblichen Weise (LINDER (21)).

III. ERGEBNISSE

1.) BSR (Messung nach WESTERGREN (24 a)):

Abb. 1 zeigt das Verhalten der BSR graphisch dargestellt. Die einzelnen Werte errechnen sich jeweils aus der halbierten Summe von Ein- und Zweistundenwert. Man kann deutlich die Kurve der Gruppe mit leichten (A) von der der Patienten mit schweren Intoxikationen ohne entzündliche Komplikationen (B) trennen. Beide Kurven folgen in ihrem Verlauf einer Exponentialfunktion vom Typ

$$y = (f)\ t = A_o \cdot e^{-Kt} - B_o \cdot e^{-K_2 t} + C_o \cdot e^{-K_3 t}\ ;$$

die in beiden Fällen ihr Maximum am 5. Tage nach Vergiftungsbeginn erreichen. Nach Erreichen dieses Maximalwertes sinken beide Funktionen mit annähernd der gleichen Abklingkonstanten (Halbwertszeit $\bar{y} = \frac{\ln 2}{k}$, A: 9,24 Tage, B: 10,34 Tage) ab.
In einem Falle wurde unter dem Einfluß der Schlafmittelwirkung eine spontane Senkung der Körpertemperatur für die Dauer von 3 Tagen post intoxicationem bis auf Werte von 32°C beobachtet (Fall 17). Abb. 2 zeigt das Verhalten der BSR bei dieser Patientin.

+) Wir danken für die freundliche Überlassung der histologischen Auswertungsergebnisse unserer Leberpunktate Herrn Professor Dr. MASSHOFF, Direktor des Pathologischen Instituts der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend.

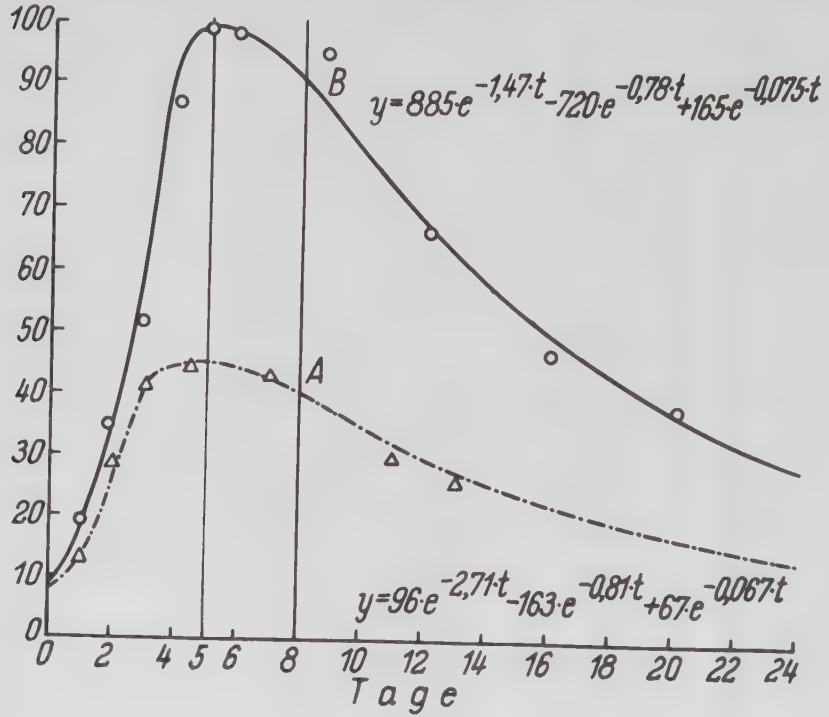


Abb. 1: Das Verhalten der BSR bei 20 Patienten mit Schlafmittelvergiftungen ohne entzündliche Komplikationen. (A: leichte, B: schwere Intoxikationen).

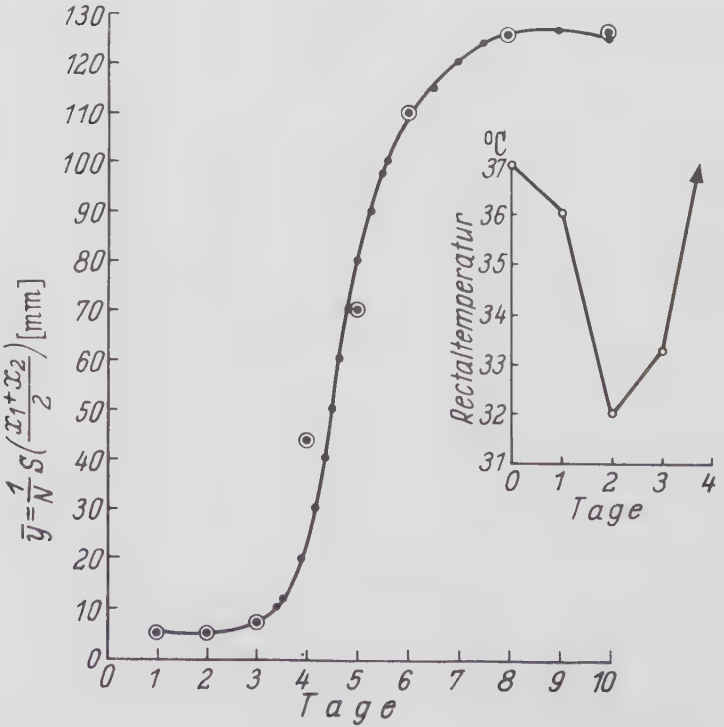


Abb. 2: Das Verhalten der BSR bei einer Patientin mit spontaner Hypothermie.

Der Senkungsanstieg und -abfall verlief in derselben Form wie bei Kranken mit einer euthermen schweren Schlafmittelvergiftung, nur setzte er verzögert ein, und zwar zu dem Zeitpunkt, an dem die Temperatur wieder normale Werte erreicht hatte. Das Maximum der Funktion lag dann wieder am 5. Tage nach dem Beginn des Senkungsanstieges.

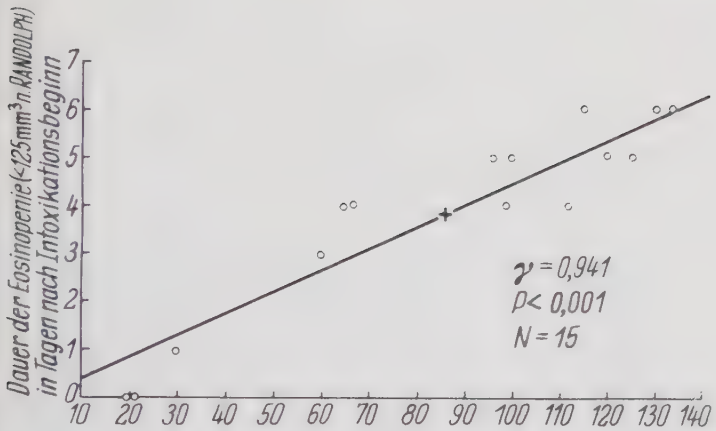
2.) Blutbild:

EVANS u. BUTTERFIELD (8) zeigten, daß die Dauer der Eosinopenie in Abhängigkeit vom Schweregrad einer Verbrennung steht (s.Abb.3). Es lag nahe, das Verhalten der eosinophilen Granulozyten in Abhängigkeit vom Schweregrad einer Vergiftung zu untersuchen. Hierbei zeigte sich, wie aus Abb.4 ersichtlich ist, ein Verhalten der Eosinophilen ähnlich wie bei den Verbrennungen. Es wurde unter Eosinopenie ein Wert von unter 125 Eo/mm^3 verstanden (Auswertung nach RANDOLPH (24i))

Die Korrelation zwischen der Dauer der Eosinopenie und dem Maximum der BSR am 5. und 6. Tage ist wesentlich straffer als bei den Befunden nach EVANS u. BUTTERFIELD.

3.) Elektrophorese (Auswertung nach DURRUM (24 b)):

Wichtige Hinweise auf Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper gibt die Elektrophorese, deren Verhalten bei Patienten mit schwerer Vergiftung ohne Komplikationen in den Abb. 5 a und b dargestellt ist. Vergleichsweise wurden die Veränderungen der Serumeiweißkörper bei 17 Patienten nach Operationen bei angeborenen Herzfehlern dargestellt (NEUHAUS (25)). Grundsätzlich verhalten sich die einzelnen Serumeiweißfraktionen der Patienten mit Schlafmittelintoxikationen ähnlich wie diejenigen der Herzpatienten: Bei gleicher Richtungsänderung erreichen bei beiden Patientengruppen die verschiedenen Serumeiweißfraktionen zu gleichen Zeiten ihr Minimum oder Maximum. Die Angaben in rel.% sind erlaubt, da das Gesamteiweiß bei den Untersuchten an den einzelnen Tagen weniger als 1,0 g% vom Normwert abweicht.



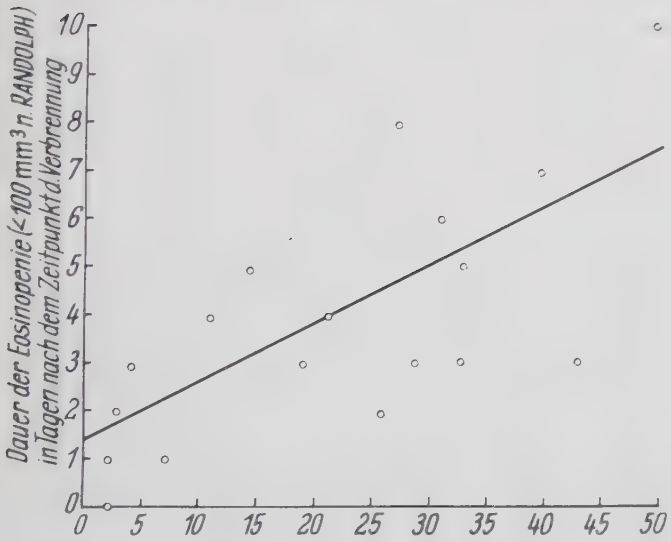


Abb. 3 und 4: Das Verhalten der eosinophilen Granulozyten bei Schlafmittelintoxikationen (obere Kurve) und bei Verbrennungen (untere Kurve) nach EVANS u.BUTTERFIELD (8).

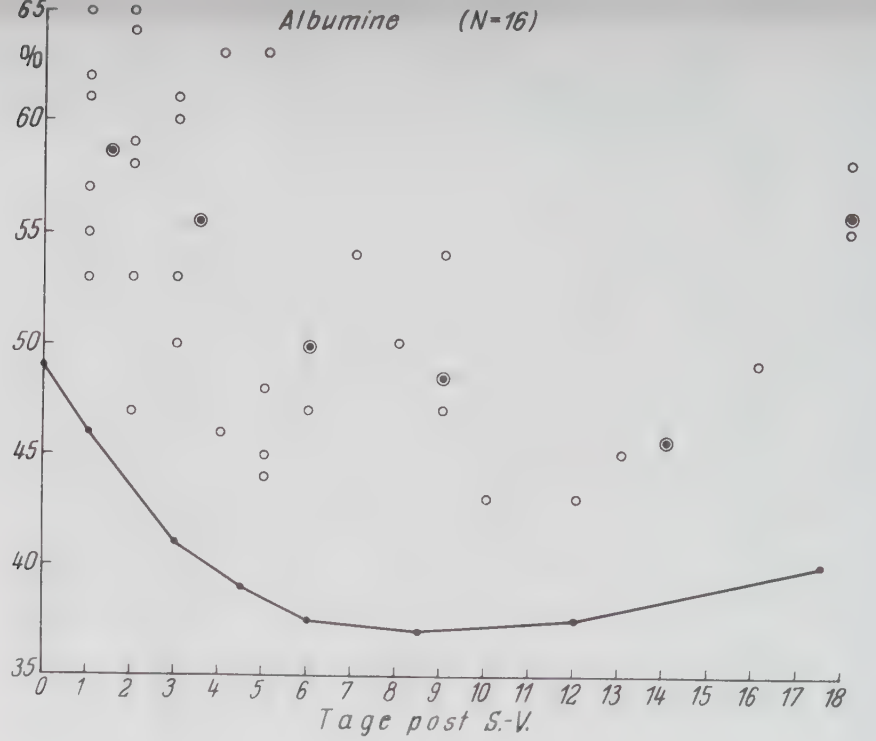


Abb. 5: Das Verhalten der Elektrophorese.
a) Albumine. (Durchgezogene Kurve: Patienten nach Herzoperationen (NEUHAUS (25)). Hervorgehobene Punkte: Mittelwerte bei Schlafmittelintoxikationen. (N - Endzahl der ausgewerteten Fälle mit Schlafmittelvergiftungen.))

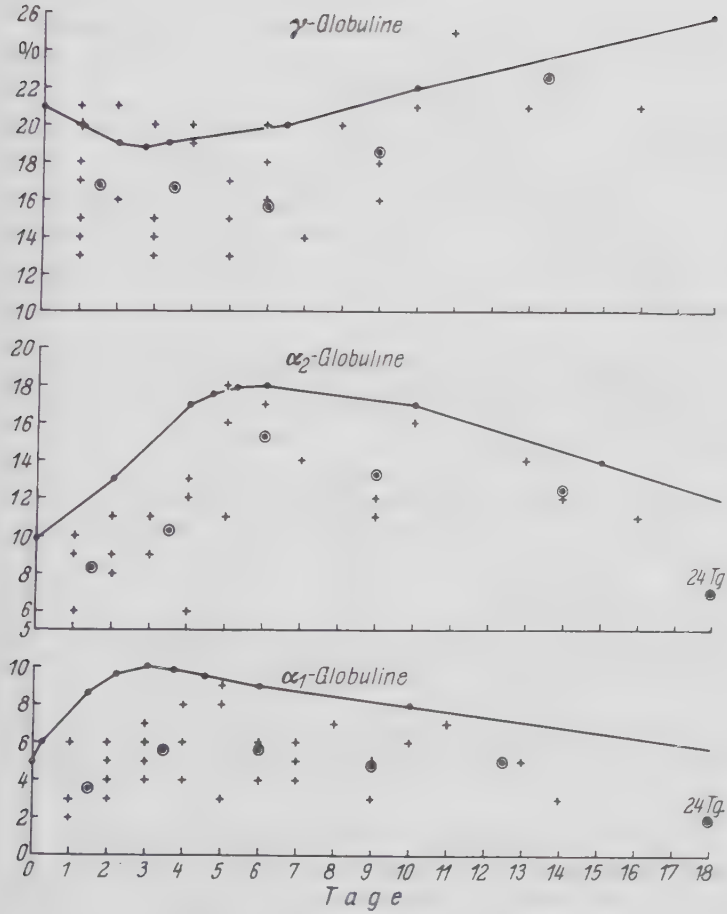


Abb. 5: Das Verhalten der Elektrophorese.
b) α_1-, α_2- und γ-Globuline.

4.) Serumlabilitätsproben:

a) Weltmann-Koagulationsband (Auswertung nach WELTMANN (24c)):

Abb. 6 zeigt das Verhalten dieser Funktionsprobe bei den Patienten mit leichten und schweren Schlafmittelvergiftungen. Gesondert ist die Kurve des Weltmannbandes bei der Patientin mit spontaner Hypothermie aufgetragen.
Es zeigte sich, daß die Verkürzungen des Weltmannbandes entsprechend dem Schweregrad der Vergiftung auftraten.
Im Falle der Patientin mit spontaner Hypothermie fand sich, daß erst nach Erreichen der Normaltemperatur (analog dem Verhalten der BSR in Abb. 2), etwa am 4. - 5. Tage, eine entsprechende Verkürzung eintrat.

b) Thymoltrübungsprobe, MANCKE-SOMMER-Reaktion (Auswertung nach MACLAGAN (24 d) und TAKATA-ARA, abgestuft nach MANCKE und SOMMER (24 e)):

Bei beiden klinischen Funktionsproben wurden in keinem einzigen Falle und an keinem Tage Normabweichungen festgestellt.

5.) Leberfunktionsproben

a) Bromsulphaleinprobe (Auswertung nach ROSENTHAL u. WHITE (24 f)):

Hier fand sich bei den 20 Patienten, selbst bei schweren Vergiftungen, eine erstaunlich geringe Abweichung von der Norm.
Falls ein pathologischer Wert überhaupt auftrat, fiel er in die ersten 10 Tage nach Schlafmitteleinnahme. Von den Patienten, die eine Normabweichung aufwiesen, hatten 3 sicher, einer vermutlich einen chronischen Schlafmittelabusus in der Anamnese.
Bei zweien (Fall 1 und 2) bestand hochgradiger Verdacht auf chronischen Alkoholmißbrauch.

b) Galaktoseprobe (Auswertung nach BAUER (24 g)):

Diese konnte bei den beobachteten Patienten zeitlich erst

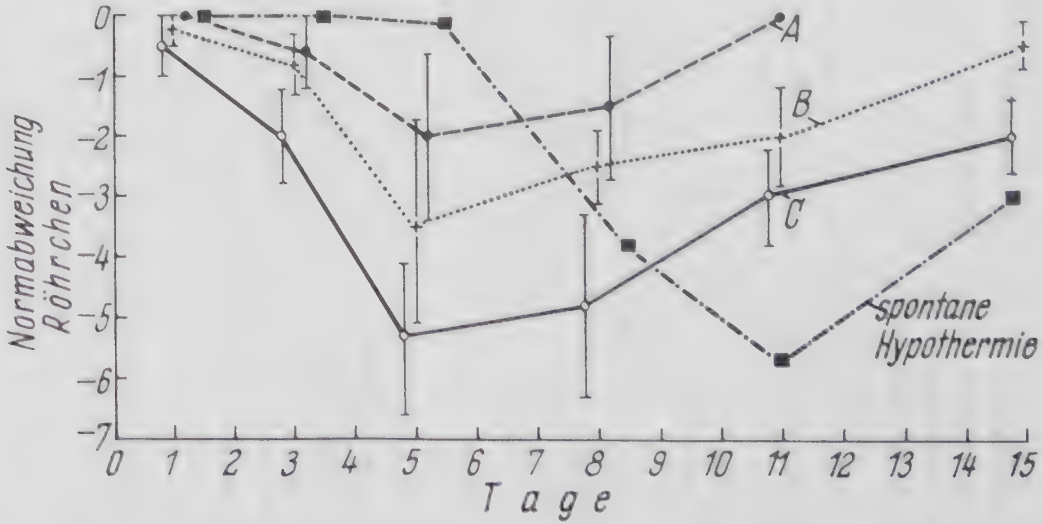


Abb. 6: Weltmannband bei Schlafmittelintoxikationen leichten (A) und schweren Grades ohne (B) und mit (C) entzündlichen Komplikationen sowie bei spontaner Hypothermie.

spät nach Vergiftungsbeginn durchgeführt werden, da deren Durchführung vollständige Ansprechbarkeit des Kranken voraussetzt.
Es ergab sich, daß in Übereinstimmung mit dem Bromsulphaleintest unabhängig von der Schwere der Vergiftung nur bei 6 Patienten ein pathologischer Ausfall der Funktionsprobe zu verzeichnen war.
Im Gegensatz zur Bromsulphaleinprobe trat eine Normabweichung hier gegen Ende der klinischen Beobachtungszeit am häufigsten ein. Aus der Anamnese der Kranken mit positiver Galaktoseprobe ging mindestens bei 4 Patienten ein chronischer Schlafmittelabusus (Fall 5, 13, 16, 17) hervor.
Eine deutliche, in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung stehende und regelmäßig nachweisbare Normabweichung konnte somit nicht festgestellt werden. Tab. II gibt die ermittelten Werte beim Bromsulphaleintest und der Galaktoseprobe und den Tag post intoxicationem, an welchem sie im einzelnen gemessen wurden, wieder.

c) Gerinnungsfaktoren II, V, VII:

Das Verhalten dieser drei Faktoren ist in Abb. 7 dargestellt. Bei den Gerinnungsfaktoren V und VII fanden sich keine eindeutig mit der Schwere der Vergiftung in Zusammenhang zu setzenden Veränderungen. Bemerkenswert war dagegen das Verhalten des Faktors II (Prothrombin).
Hierbei kam es im Laufe der ersten 10 Tage nach Vergiftung zu einem Absinken der Werte entsprechend der Schwere der Intoxikation in dem Sinne, daß bei der Gruppe der Patienten mit schweren Vergiftungen ein Absinken des Prothrombins auf ca. 60 % etwa am 4. - 5. Krankheitstage beobachtet wurde. Danach zeigten die Werte einen Wiederanstieg, um etwa mit dem 15. Tage die Norm wieder zu erreichen. Bei den leichten Intoxikationen wurde der Normalwert etwa am 10. Krankheitstage erreicht. Bemerkenswert war das Verhalten des Faktors II bei den Verstorbenen. Hier kam es am Tage ante finem zu einem Absinken auf 20 %.

Tabelle II: Tage post intoxicationem in Klammern nach den Werten.

Pat. Nr.	Bromsulphaleinprobe mg% nach 60 Min.(Auswertung nach ROSENTHAL u. WHITE) Norm: 0,1 mg% n.60'	Galaktoseprobe (Auswertung nach BAUER) Norm: 2 g - 2,5 g
7	0 (2); 0 (9)	0,3 (8); 6,0 (11)
13	0 (2)	4,8 (6)
5	0 (1); 0,3 (10); 0 (16)	3,2 (3); 4,3 (8); 2,9 (41)
6	-	3,6 (8)
14	0 (2)	0,1 (5)
4	0,3 (2)	4,3 (4)
3	0,2 (2); 0 (6)	0,1 (4)
1	0,5 (7); 0 (11)	1,1 (8)
8	1,3 (6); 0,8 (13)	2,9 (16)
16	1,0 (1); 0,3 (5); 0 (35)	0 (6); 1,3 (13); 4,1 (35)
12	0 (2)	-
9	0 (6)	5,5 (7)
15	0,1 (3); 0 (11); 0 (31)	2,6 (8); 2,6 (16)
19	6,7 (10)	2,4 (14)
10	4,4 (5); 0,2 (9)	0 (10)
20	1,7 (3); 0,2 (7)	0,8 (10)
17	0,9 (1); 0,3 (3); 0 (36)	2,3 (13); 5,1 (21); 3,4 (40)
18	0,4 (11); 0 (36)	2,1 (18)
11	-	-
2	3,4 (5)	-

I: Leichte Vergiftung
II: Schwere Vergiftung
III: Schwere Vergiftung mit Komplikationen
IV: Verstorbene

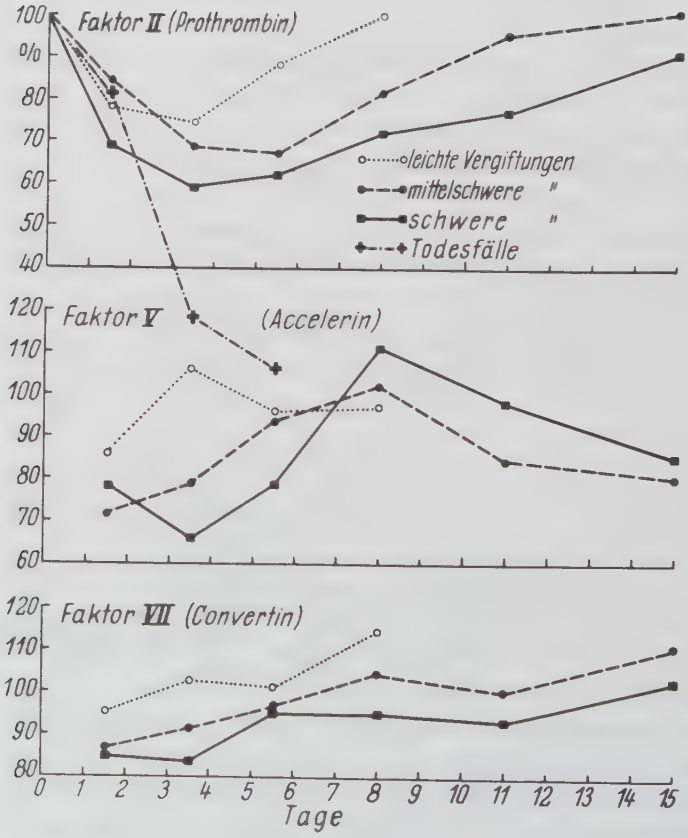


Abb. 7: Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren II, V und VII bei Schlafmittelvergiftungen verschiedenen Schweregrades und Verlaufes.

d) Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT):
(nach KARMEN, WROBLEWSKI u. LADUE (24 h)).

Es wurden ausgewertet 110 SGOT-Bestimmungen bei 18 Patienten, die in die bereits erwähnten 3 Gruppen eingeteilt wurden.

Wie sich die SGOT-Aktivität nach Intoxikationsbeginn bei diesen Kranken mit Schlafmittelvergiftungen der Gruppe A - C verhält, zeigen Tab. III und Abb. 8. Wir fanden, daß in den 3 Gruppen übereinstimmend der Mittelwert der Enzymaktivität am 1. Tage nach der Intoxikation und in den Gruppen A und B am 3. Tage nach der Intoxikation noch im oberen Bereich der Norm liegt, wobei auch das Ausmaß der einfachen Streuung den oberen Grenzbereich nur gering überschreitet.
In der Gruppe der Patienten mit leichten Vergiftungen (A) kommt es auch im weiteren Verlauf zu keinem Anstieg der SGOT-Aktivität, diese fällt vielmehr auf normale Werte ab. Bei den Gruppen B und C kommt es zu einem Anstieg der Aktivitätsmittelwerte mit einem Maximum um den 5. und 6. Tag nach Intoxikationsbeginn. Die Aktivitätsmittelwerte sind eindeutig pathologisch.
Zwischen dem 11. und 13. Tag nach der Intoxikation fallen die Serumaktivitäten in beiden Gruppen auf Normwerte ab; am 15. bzw. 16. Tag lassen sich bei keinem Kranken mehr pathologische Enzymaktivitäten nachweisen. Der auffallend langsame Aktivitätsanstieg in den Gruppen B und C läßt darauf schließen, daß es erst im Verlauf der ersten Tage nach der Intoxikation, genauer um den 3. und 4. Tag, zu einer Leberzellschädigung kommt, deren Ausdruck die erhöhte Serumenzymaktivität ist.
Mögliche Ursachen dieses SGOT-Anstiegs wie Hypoxie, Elektrolytstörungen und Kaloriendefizit konnten bei den zur Rede stehenden Patienten in diesem Zeitraum (3. - 4. Tag) aufgrund der bereits erwähnten täglichen genauen Kontrolle der Atmungs- und Kreislaufverhältnisse, der täglichen Bestimmung der arteriellen Blutgase, der Elektrolyt-, Kalorien- und Flüssigkeitsbilanzen mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die entzündlichen Komplikationen bei den Patienten in der Gruppe C konnten deswegen nicht unmittelbar

Tabelle III: Transaminaseaktivität (SGOT (ImE/ml)) nach Schlafmittelvergiftungen. (t = 0 = Vergiftungszeitpunkt; t = Tage nach der Vergiftung). Norm: 5 - 19 ImE/ml.

Gruppe A (N' = 27)

t	1,5	3,5	7	11
N	10	7	6	4
$\bar{x}$	18,5	19,1	12,1	10,9
$\pm$ s	10,3	7,9	3,4	5,2

Gruppe B (N' = 43)

t	1,5	3,5	5,5	8	11	16
N	9	10	7	5	7	5
$\bar{x}$	16,6	27,7	31,2	24,1	11,5	8,7
$\pm$ s	9,3	12,2	13,3	9,9	4,5	3,1

Gruppe C (N' = 40)

t	1,5	3,5	6	9	13	16
N	5	5	8	10	8	4
$\bar{x}$	16,6	18,9	56,4	51,5	20,2	8,2
$\pm$ s	5,0	2,9	48,3	49,9	15,1	3,8

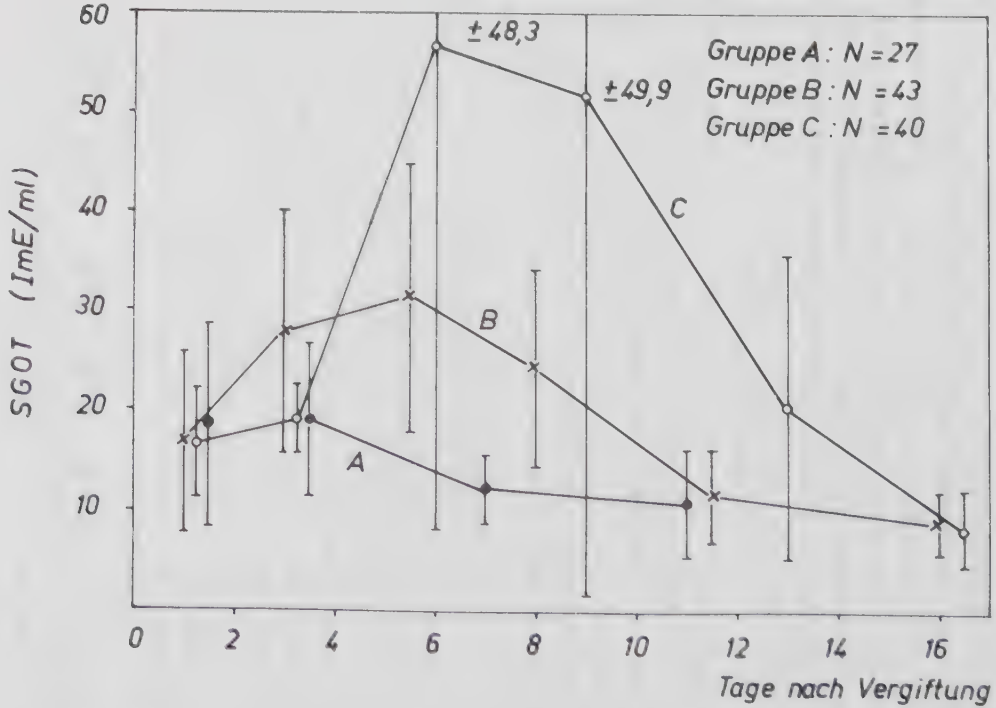


Abb. 8: SGOT-Aktivität bei Schlafmittelvergiftungen leichten (A) und schweren Grades ohne (B) und mit (C) entzündlichen Komplikationen.
N = Anzahl der Bestimmungen.

für den Fermentanstieg im Serum verantwortlich gemacht werden, weil sie den folgenden Aktivitätsabfall nicht beeinflußten und weil sie mindestens bei einigen Kranken über den 16. Tag, an dem die SGOT-Aktivität ja wieder bereits normalisiert war, fortbestanden.
Außerdem fällt die Uneinheitlichkeit des Fermentaktivitätsanstiegs in den Gruppen mit ähnlich schweren Vergiftungen durch die enormen Streuungen um den Mittelwert auf (s.Tab.III).

Bei der Suche nach der Ursache des auffälligen Verhaltens der SGOT-Aktivität wurde zunächst der Leberbiopsie keine besondere Bedeutung zugemessen.
DEIBERT (3) bestimmte bei 19 Patienten vor, direkt nach einer Leberpunktion sowie 2 und 15 Stunden später die SGOT- und SGPT-Aktivität. Er kam zu der statistisch gesicherten Aussage, daß "eine Laparoskopie mit Leberpunktion keine Einwirkung auf die Aktivität der Transaminase hat". Das von DEIBERT angewandte Verfahren entsprach, soweit es die Leberpunktion betraf, genau unserem Vorgehen.
Werden unsere Werte zeitlich so geordnet, daß der Tag der Leberpunktion und nicht der Tag der Vergiftung zum Nullpunkt der Abszisse gewählt wird, so ergibt sich ein Befund, wie er in der Tab. IV und der Abb. 9 dargestellt ist. Bei den Kranken der Gruppe A fällt der Wert der SGOT-Aktivität, wie es schon aus der Abb. 8 ersichtlich war, gleichmäßig ab, ohne daß ein Einfluß der Leberpunktion zu ersehen ist. Die Ergebnisse entsprechen denen von DEIBERT.
Bei den Kranken der Gruppe B steigt die SGOT-Aktivität nach der Punktion noch weiter an, um im zeitlichen Mittel 1,5 Tage nach der Leberpunktion mit 29,7 $\pm$ 13,7 ImE/ml ihr Maximum zu erreichen. Der Anstieg der Transaminaseaktivität nach der Leberpunktion um 5,6 ImE/ml gegen den Vorwert ist statistisch nicht zu sichern. Hingegen ist der Unterschied der Gruppenmittel vor und nach der Punktion von 10,8 ImE/ml gerade statistisch zu sichern ($0{,}02 > P < 0{,}05$).
Anders liegen die Verhältnisse bei der Gruppe C mit schweren Vergiftungen und entzündlichen Komplikationen. Der Unterschied der SGOT-Aktivität am Tage der Leberpunktion ist gegen den Mittelwert 1,5 Tage nach der Punktion trotz der geringen

Tabelle IV:

Transaminaseaktivität (SGOT (ImE/ml)) bei 18 Patienten mit Schlafmittelvergiftungen verschiedenen Schweregrades (Gruppe A - C) in zeitlicher Beziehung zur Leberblindpunktion (s. auch Abb. 9).

Gruppe:	A	B	C
1)	1. - 3. Tag vor der Leberblindpunktion.		
N	11	10	13
$\bar{x}$	18,5	18,9	18,8
$\pm$ s	10,6	8,1	5,2
2)	Am Tage der Leberblindpunktion.+)		
N	5	4	3
$\bar{x}$	15,9	24,1	21,3
$\pm$ s	3,5	14,8	-
3)	1. - 3. Tag nach der Leberblindpunktion.		
N	6	10	6
$\bar{x}$	14,5	29,7	110,5
$\pm$ s	7,8	13,7	20,9
4)	4. - 7. Tag nach der Leberblindpunktion.		
N	4	6	7
$\bar{x}$	10,9	19,1	28,8
$\pm$ s	5,2	12,7	12,9
5)	8. - 12. Tag nach der Leberblindpunktion.		
N	-	9	8
$\bar{x}$	-	11,8	9,8
$\pm$ s	-	6,0	3,9

+) Am Tage der Leberpunktion wurden nicht bei allen Kranken Transaminasebestimmungen vorgenommen.

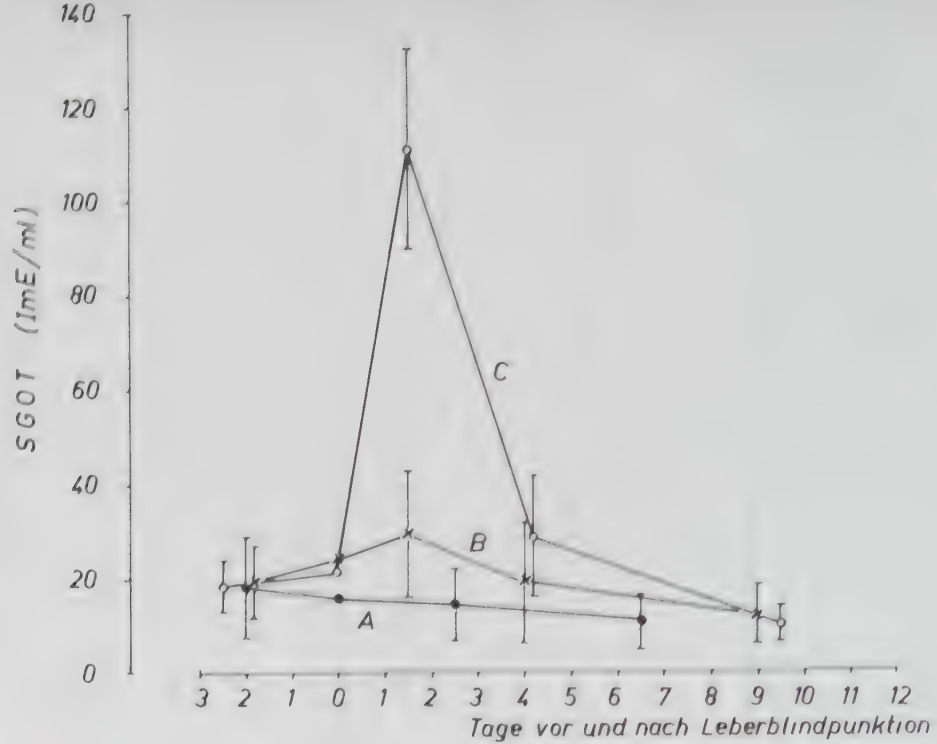


Abb. 9: SGOT-Aktivität bei Schlafmittelvergiftungen leichten (A) und schweren Grades ohne (B) und mit (C) entzündlichen Komplikationen, in Beziehung gesetzt zum Tage der 1. Leberblindpunktion.

Fallzahl hoch signifikant: Differenz der Mittelwerte = 89,2 ImE/ml, $P < 0,001$. In dieser Gruppe war nach der Leberpunktion bei allen Kranken ein schneller und deutlicher Anstieg der Transaminaseaktivität zu verzeichnen.

Abb. 10 zeigt nochmals den Verlauf der SGOT-Aktivität bei je 2 Patienten der Gruppen B und C in zeitlicher Beziehung zur Leberpunktion. Hiernach steigt bei diesen Patienten die Transaminaseaktivität an, und zwar bei den Kranken der Gruppe C stärker (Zahlenwerte s. Tab. V). Es sei nachgetragen, daß von den 6 Kranken der Gruppe B ebenfalls 4 einen deutlichen Transaminaseanstieg nach der Punktion aufwiesen, während bei 2 weiteren ein solcher nicht auftrat. Bei einem dieser beiden Patienten wurde die Leberpunktion ausnahmsweise erst am 7. Tage nach der Vergiftung durchgeführt. Bei dem anderen Patienten handelte es sich um denjenigen mit der leichtesten Vergiftung dieser Patientengruppe.

Es ist demnach anzunehmen, daß sich die Verhältnisse nach der Leberpunktion bei den Kranken der Gruppe B und C prinzipiell ähneln. Der Transaminaseanstieg nach der Punktion ist nur in Gruppe B weniger deutlich ausgeprägt. Deswegen und wegen der geringen Fallzahl ließ sich der Transaminaseanstieg nach der Punktion in der Gruppe B nicht statistisch sichern. Aus der Abb. 10 geht weiter deutlich hervor, daß es unmittelbar nach der Intoxikation wie bei der Mehrzahl der übrigen Kranken zu einem leichten Transaminaseanstieg kommt. Die Punktion erfolgte meist zu einem Zeitpunkt, an dem die Fermentaktivität wieder eine sinkende Tendenz aufwies. Aus der Abb. 10 und der Tab. V geht weiter hervor, daß ca. 7 Tage nach der ersten Leberpunktion eine unter den gleichen Bedingungen bei diesen Kranken durchgeführte zweite Punktion ebenso wie bei den übrigen zum zweiten Male punktierten Patienten keinen Transaminaseanstieg mehr verursachte.

Aus dem raschen Aktivitätsabfall nach Erreichen des Maximums ist weiter zu schließen, daß das "schädigende Ereignis" nur

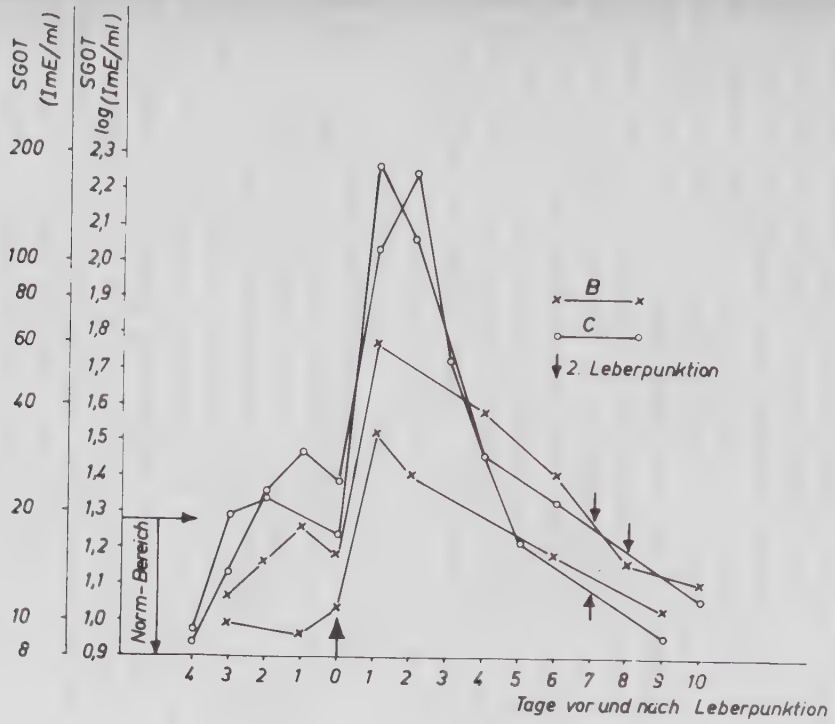


Abb. 10: SGOT-Aktivität bei je zwei Patienten der Gruppen B und C (vergleiche Abb. 9) in Abhängigkeit von zwei Leberblindpunktionen.

Tabelle V: Das Verhalten der SGOT-Aktivität (ImE/ml) bei vier Kranken nach schweren Schlafmittelintoxikationen unter Berücksichtigung des Zeitpunktes von Leberblindpunktionen bei diesen Kranken.

I. 2 Kranke mit schweren Schlafmittelintoxikationen ohne entzündliche Komplikationen.

Tage	4	3	2	1	1.L.P.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	-	9,9	-	9,1	11,0	33,6	25,6	-	-	-	15,3	-	-	10,9	-
B	-	11,7	14,6	18,3	15,3	58,9	-	-	38,2	-	25,6	L.P.	14,6	-	12,8

II. 2 Kranke mit schweren Schlafmittelintoxikationen mit entzündlichen Komplikationen.

Tage	4	3	2	1	1.L.P.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C	9,5	19,7	21,9	-	17,4	185,5	116,9	-	29,2	-	21,6	-	L.P.	-	11,7
D	8,7	13,7	22,8	29,9	24,6	124,1	176,3	54,1	-	16,7	-	L.P.	-	9,1	-

Fall A = Pat. Nr. 8
Fall B = Pat. Nr. 12
Fall C = Pat. Nr. 10
Fall D = Pat. Nr. 19

kurzfristig eingewirkt haben kann. Der Aktivitätsabfall liegt nämlich im Bereich der Werte, die von NYDICK, WROBLEWSKI u. LADUE (28); AMELUNG, HORN u. SCHRÖDER (2); HESS (11); NEUHAUS, BENNHOLD, KESSEL u. WELLER (27) u.a. nach einmaligen, zeitlich begrenzten Leberzellschädigungen beim Menschen gefunden wurden.
Die SGOT-Aktivität fällt in der Gruppe C nach Erreichen des Aktivitätsmaximums (110,5 ImE/ml) 1,5 Tage nach der Leberpunktion mit einer Halbwertszeit von 30,5 Stunden ab (s.Abb. 11). Zum Vergleich ist die Eliminationsgerade des Patienten C. mit einer Halbwertszeit von 25,2 Stunden eingetragen. Bei Patient D. betrug sie nur 14,2 Stunden.

6.) Histologie der Leberpunktate

Bei den histologischen Untersuchungen der Leberpunktate (SCHLICHT (31)) fanden sich in etwa 2/3 der Fälle teils fein- bis mittelschwere Verfettungen. Das Fett war dabei teils fein- bis grobtropfig und bevorzugt in den zentralen Läppchenbezirken abgelagert. In den übrigen Punktaten bestand oft eine erhebliche Sternzellenverfettung. Ein bemerkenswerter Befund war der Nachweis eines meist feinkörnigen braunen Pigmentes in allen Punktaten, das vorwiegend läppchenzentral und peribiliär zu finden war. Es handelte sich dabei nach Auswertung der entsprechenden Anfärbungen um Lipofuscin.
An weiteren Veränderungen ergaben sich bei fünf der Schlafmittelvergifteten ganz vereinzelt Einzelzellnekrosen, zum Teil in Form von hyalinen Körperchen. In vielen Punktaten war außerdem eine Polymorphie der Zellkerne zu beobachten. Es ergab sich der Verdacht auf eine Vermehrung der zweikernigen Leberepithelien.
Auffällig war überdies die Beobachtung von Mitosen, und zwar in zwölf Fällen von Schlafmittelvergiftungen. Dabei wurden bis zu zehn Mitosen in einem Schnitt gesehen. In vereinzelten Fällen ergab sich eine Entfaltung des Dissé'schen Raumes und teilweise Anfüllung desselben mit Eiweiß.
In einem Fall bestand dieser Befund neben einer deutlichen

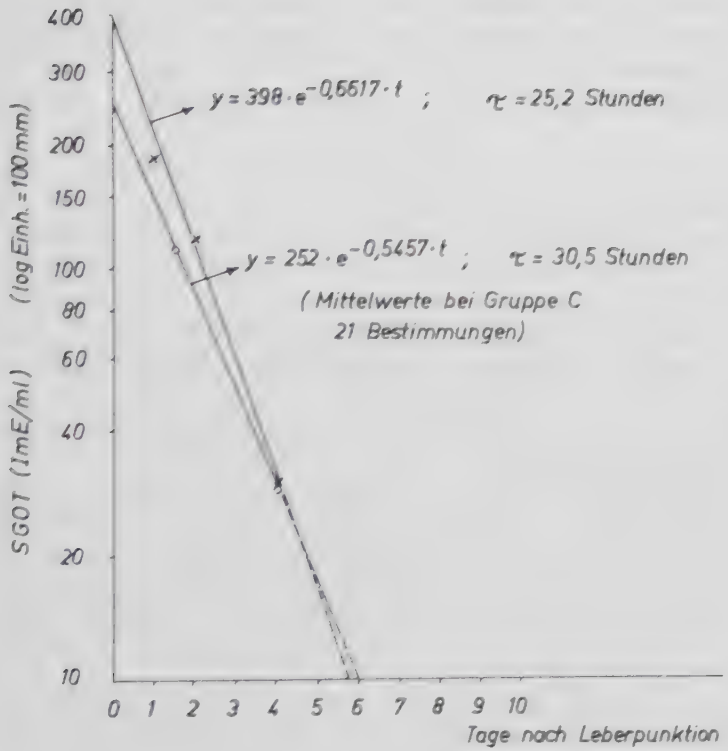


Abb. 11: Abfall der SGOT-Aktivität in der Gruppe C (vergleiche Abb. 9) im Vergleich zur Eliminationsgeraden eines einzelnen Patienten.

Dissoziation am 7. Tage nach der Vergiftung, ohne daß es sich um einen agonalen Zustand gehandelt hätte.
Schließlich kam es bei 17 Patienten zur Ausbildung intralobulärer, meistens vereinzelter knötchenförmiger Endothelproliferationen.
Diese enthielten gelegentlich auch Lympho- und Leukozyten.
Frische Leberepitheluntergänge waren in diesem Bereich nicht sicher festzustellen.
Der Glykogengehalt der Leber war nicht herabgesetzt.

IV. DISKUSSION

1.) BSR

NEUHAUS (25) beschreibt einen unspezifischen BSR-Anstieg, dessen Ausmaß in Abhängigkeit von der Schwere eines den Organismus treffenden Ereignisses steht.
DRANGE (4) bestätigte diese Befunde bei Schädeltraumen, Frakturen und Hirnoperationen.
In Übereinstimmung mit diesen Befunden verhält sich die BSR bei den Kranken mit Schlafmittelvergiftungen.
Wie bei den oben erwähnten Krankengruppen steigt die BSR in den ersten Tagen nach der Vergiftung steil an, erreicht am 5. Tage ihr Maximum und fällt unabhängig von dessen Höhe mit etwa der gleichen "Halbwertszeit" ab.
Wie aus Abb. 1 hervorgeht, beträgt diese bei den schweren Vergiftungen entsprechend einer Abklingkonstanten K_3 = 0,075 9,24 Tage; bei den leichten Vergiftungen bei einer Abklingkonstanten K_3 = 0,067 10,34 Tage. Die Übereinstimmung der Meßwerte mit den hieraus bestimmten Funktionen y = f (t) ist trotz der niedrigen Fallzahl außerordentlich gut.
Aus den Arbeiten von NEUHAUS (25, 26) und DRANGE (4) ergab sich, daß die mittlere Streuung des Mittelwertes zum Zeitpunkt des Maximums am höchsten, am Anfang und Ende der Kurven am kleinsten war.

Der Maximalwert der BSR betrug am 5. Tage nach der Vergiftung in der Gruppe der leichten Vergiftungen 43,8 $\pm$ 13,6 mm, in der Gruppe der schweren Vergiftungen 99,1 $\pm$ 16,8 mm. Die Differenz beider Mittelwerte ist hoch signifikant: P = 0,001. Hieraus ergibt sich die wichtige Folgerung, daß die Einteilung der Patienten in "leichte" und "schwere" Vergiftungen, wie sie aufgrund der Einteilung von MOESCHLIN (23) vorgenommen wurde, sich auch im Verhalten der BSR sehr genau widerspiegelt.

Es sei hinzugefügt, daß sich die bisher nicht betrachtete Gruppe der fünf Patienten mit schweren Vergiftungen und entzündlichen Komplikationen im Hinblick auf die Höhe des Kurvenmaximums prinzipiell gleich verhält wie die Gruppe ohne solche Komplikationen: Die Differenz der Mittelwerte (leichte/schwere Vergiftungen mit Komplikationen) zum Zeitpunkt des Maximums ist trotz der höheren Standardabweichung der letzten Gruppe ($\bar{y}$ = 116,3 $\pm$ 24,1) hoch signifikant: P = 0,001.

Die Gruppe der schweren Vergiftungen mit entzündlichen Komplikationen unterscheidet sich aber in zweifacher Hinsicht von derjenigen ohne Komplikationen und damit von den früher von NEUHAUS (25, 26) und DRANGE (4) untersuchten Kollektiven mit etwa gleich hohem Kurvenmaximum:

1.) Die entzündlichen Komplikationen halten die BSR nach Erreichen des Maximums hoch, sie sinkt nur sehr langsam ab. (K_3 = 0,0335; "Halbwertszeit" 20,69 Tage).
2.) Der Kurvenanstieg zum Maximum erfolgt langsamer, das Maximum wird erst am 9. Tage erreicht.

Der zweite Punkt bedarf noch einer Erläuterung. Bei der bereits erwähnten Kranken, die im Beginn der besonders schweren Intoxikation eine spontane Hypothermie aufwies, blieb die BSR solange "normal", bis die Rectaltemperatur am 4. Tage über 35° anstieg. In diesem Zustand der vita reducta (NEUHAUS (26)) ist die Reagibilität des Organismus so erheblich eingeschränkt, daß wichtige humorale und mesenchymale Reak-

tionen verlangsamt ablaufen. Nach Besserung des Zustandes der Kranken stieg die BSR dann - wie gewöhnlich - an, um 5 Tage später ihr Maximum zu erreichen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit gleichartigen Befunden über die Hemmung des BSR-Anstiegs und der Verschiebung der Serumeiweißkörper (NEUHAUS (26)) bei anderen schweren Vergiftungen.

Es ist anzunehmen, daß der verzögerte Anstieg der BSR bei den Patienten mit schweren Vergiftungen und schweren entzündlichen Komplikationen Ausdruck einer Reaktionsschwäche des Organismus durch die Vergiftung und die zusätzliche Belastung durch die Komplikation darstellt. Ähnliche Befunde erhob EHLERS (5) bei Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen, bei denen auch ein verlangsamter Anstieg der BSR beobachtet wurde.
Ausbleibender Anstieg der BSR oder verlangsamtes Ansteigen derselben müssen als quantitativ unterschiedlicher Ausdruck des gleichen Phänomens aufgefaßt werden, nämlich der Hemmung der allgemeinen Reagibilität des Organismus in verschieden schweren Stadien der vita reducta.

2.) Blutbild (Eosinopenie)

Die Eosinopenie kann unter bestimmten Voraussetzungen als ein Anhalt für das Ausmaß einer unspezifischen Belastung des Organismus aufgefaßt werden.
EVANS u. BUTTERFIELD (8) zeigten eine Abhängigkeit zwischen dem Schweregrad einer Verbrennung und der Dauer der Eosinopenie (s.Abb.3).
Es lag nahe, das Verhalten der eosinophilen Granulozyten zum Zeitpunkt der höchsten unspezifischen Belastung durch eine Schlafmittelvergiftung (5. - 6. Tag) zu prüfen. Hierbei ergab sich eine ähnliche Korrelation wie bei den erwähnten Verbrennungen. Es muß hinzugefügt werden, daß bei den beschriebenen Fällen die Korrelation noch straffer war als bei den von EVANS u. BUTTERFIELD beschriebenen.
Die unspezifischen Körperreaktionen, insbesondere auch der Eosinophilenabfall, spielen in dem sogenannten Adaptationssyndrom von SELYE (35) eine Rolle.

HAUSS (10) stellt diesem Adaptationssyndrom ein sogenanntes "akutes Syndrom" zur Seite, worunter er eine gleichformige Reaktion des Organismus auf verschiedene Erkrankungen bzw. Reize versteht. Er zeigte, daß im Tierversuch eine Epinephrektomie zur Eosinopenie führt, womit die Entstehungsweise des akuten Syndroms nebennierenrindenbezogen ist. Im Gegensatz zu SELYE nimmt er noch andere auslosende Faktoren an, so das ZNS, den Sympathicus und den Parasympathicus. HOFF (14) steht mit seiner Ansicht zwischen den Vorstellungen von SELYE und HAUSS. Auch er betont die Wichtigkeit des Zusamenhanges zwischen Eosinopenie und unspezifischer Körperreaktion.
Nach unseren Befunden kann die Dauer der Eosinopenie nach Intoxikationen als Schweremaß für die Vergiftungen - allerdings auch für secundäre Komplikationen - gelten.

3.) Elektrophorese

SCHUMACHER u. SCHLUMBERGER (34) zeigten bei zehn Fällen von operativem aseptischem Trauma einen α_2-Globulinanstieg im Serum. Auch bei entzündlichen Prozessen ergab sich diese Änderung in der Elektrophorese. Es wurden in diesem Zusammenhang deutliche Beziehungen zur Blutkorperchensenkungsgeschwindigkeit beobachtet. Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Befunden, wie wir sie im Abschnitt III, 1 und 3 mitgeteilt haben.
PROBST, SCHUMACHER u. MÜLLER (30) konnten zeigen, daß die Änderungen im Bereich der α_2-Globuline, wie sie oben erwähnt wurden, in Abhängigkeit von der Schwere eines Gewebstraumas stehen. Sie vermuten Beziehungen zur Stoffwechselsituation, wie sie von SELYE (35) und HOFF (13, 14) beschrieben wurde.

EISENREICH u. DEININGER (6) untersuchten das postoperative Verhalten der Albumine, α-Globuline und der γ-Globuline. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß postoperativ das Albumin und γ-Globulin eine sinkende, das α-Globulin eine ansteigende Tendenz zeigen.
HIRSCHBERG (12) untersuchte das Verhalten der Plasmaeiweißkörper bei postoperativen Fällen von rheumatischen und congenitalen Herzfehlern. Er fand eine gute Beziehung zwischen

der Schwere des operativen Traumas und dem Ausmaß der postoperativen Serumeiweißveränderungen.
GILETTE, MANSBERGER, OPPENHEIMER, CALDWELL u. NEFF (9) konnten das Verhalten der α_2-Fraktion in der Elektrophorese bei künstlichen Femurfrakturen im Tierversuch beobachten. Es kam danach zu einem Anstieg der α_2-Globuline.

Diese Befunde, die bei verschiedenartigen Belastungen des Organismus erhoben wurden, zeigen, daß nach den verschiedensten Eingriffen in die Unversehrtheit des Organismus eine in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas stehende unspezifische Reaktion der Serumeiweißkörper einsetzt. Diese Befunde konnten bei Schlafmittelvergiftungen bestätigt werden, und zwar liegen die Maxima der Bluteiweißveränderungen im Bereich zwischen dem 3. und 6. Tag post intoxicationem.

4.) Weltmann-Koagulationsband

Eine klinische Funktionsprobe, die sich gleichzeitig auf das Verhalten des Leberparenchyms und auf das der Bluteiweißkörper bezieht, ist das Weltmann'sche Koagulationsband. KNEDEL u. BUBE (17) zeigten, daß ein Zusammenhang zwischen den Globulinfraktionen und dieser Leberfunktionsprüfung besteht. Bei Globulingaben verändert sich beim gesunden Menschen das Weltmann-Band bezeichnend. Wird γ-Globulin zugeführt, kommt es zu einer Verlängerung, wird α-Globulin gegeben, zu einer Verkürzung des Bandes. Zwischen diesen beiden Globulinfraktionen scheint damit bezüglich des Weltmann-Bandes ein Antagonismus zu bestehen. Aus unseren Ergebnissen, wie sie in Abb. 5 und 6 dargestellt sind, können im Zusammenhang mit dem Ergebnis der Elektrophoreseuntersuchungen ähnliche Schlußfolgerungen gezogen werden.

5.) Leberfunktionsproben (Thymoltrübungsprobe, MANCKE-SOMMER-Reaktion, Bromsulphaleintest und Galaktoseprobe)

Bei der Thymoltrübungsprobe und der MANCKE-SOMMER-Reaktion wurden keine pathologischen Normabweichungen beobachtet. Beim Bromsulphaleintest und der Galaktoseprobe fanden sich zwar in mehreren Fällen pathologische Werte, die aber keinen Auf-

schluß im Sinne der vorliegenden Fragestellung geben konnten, da bei diesen Patienten sicherlich eine bereits länger bestehende Leberbelastung durch chronischen Schlafmittel- oder Alkoholabusus vorlag.

6.) Gerinnungsfaktoren

Bei den Faktoren V und VII wurden während der Dauer der Bewußtlosigkeit Normabweichungen beobachtet, wie aus Abb. 7 hervorgeht. Eine Aussagekraft kommt diesen Befunden aber nicht zu. Dagegen hat der Gerinnungsfaktor II nach unseren Ergebnissen eine prognostische Bedeutung: sinkt er bleibend unter 20 % ab, so ist die Prognose als infaust zu bezeichnen (s. Fall 3 und 11).
Außerdem besteht eine Normabweichung proportional der Schwere der Vergiftung in dem Sinne, daß der Faktor II umso stärker absinkt, je schwerer die Intoxikation ist. Die Normabweichungen bilden sich entsprechend dem Nachlassen der Vergiftungserscheinungen wieder zurück. Die Deutung des anfänglichen Abfalls des Prothrombins bei den Schlafmittelvergiftungen ist schwierig. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die Aktivitätsminderung des Faktors II auf Einflüsse der Peripherie im Sinne des "Prothrombinkreises" von LASCH, MECHELKE u. NUSSER (19) zustande kommt, zumal bei unseren Kranken eher ein Anstieg des Faktors II wegen einer überwiegenden Hypozirkulation zu erwarten wäre. Möglicherweise ist der Abfall des Faktors II Ausdruck der Beeinträchtigung einer besonders empfindlichen Teilfunktion im Leberstoffwechsel.

7.) Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT)

Die Bestimmung der Serumenzymaktivität ist ein guter Gradmesser dafür, ob sich an den Leberzellen eine "pathologische Desintegration" (HESS (11)) vollzieht. Diese läßt sich schon im Beginn am Anstieg der Plasmaenzymaktivität erkennen.
Es ließen sich bei unseren Kranken keine Hinweise dafür finden, daß der beobachtete Enzymanstieg im Plasma durch eine Schädigung von Organen mit hohem Enzymgehalt durch die In-

toxikation selbst bedingt war. Sauerstoffmangel und Elektrolytstörungen konnten, wie oben bereits ausgeführt, ebenfalls als Ursache des Transaminaseverhaltens ausgeschlossen werden. Die beobachtete Enzymkinetik spricht zudem gegen alle diese Ursachen und für eine kurzdauernde Schädigung.

Die Halbwertszeit der 1. Eliminationsphase liegt zwar höher als nach intravenöser Injektion des Enzyms im Tierversuch (AMELUNG (1)), aber in der gleichen Größenordnung wie die unter vergleichbaren Bedingungen beim Menschen ermittelten Werte. Hierfür wird der auch bei kurzer Schädigung noch einige Zeit andauernde Fermenteinstrom aus den geschädigten Leberzellen in den intravasalen Raum verantwortlich zu machen sein. Die 2. Eliminationsphase ist nach Erreichen des Diffusionsgleichgewichtes zwischen intra- und extravasalem Raum Ausdruck des Fermentproteinumsatzes (OEFF (29); AMELUNG, HORN u. SCHRÖDER (2)). Diese Annahme besteht aber nur zu Recht, wenn zu dieser Zeit kein Ferment mehr nachströmt.

Die Halbwertszeit der 2. Phase des SGOT-Aktivitätsabfalles betrug für die Kranken der Gruppe C 85,2 Stunden, beim Patienten C. 97,4 Stunden und beim Patienten D. 80,4 Stunden (s.Tab. V). Es ist eher wahrscheinlich, daß die verlängerte 2. Eliminationsphase teilweise durch Fermentnachstrom bedingt ist. Der zeitliche Zusammenhang des Fermentanstiegs im Plasma mit der 1. Leberpunktion und das geschilderte Enzymverhalten legen die Vermutung nahe, daß die Leberpunktion für den SGOT-Anstieg verantwortlich zu machen ist. Voraussetzung ist allerdings, daß die "Integrität" der Leberzellen durch die schwere Schlafmittelvergiftung und in besonderem Maße durch zusätzliche toxische Einflüsse entzündlicher Komplikationen zum Zeitpunkt der Leberpunktion gestört ist. Es ist zu vermuten, daß in der Umgebung der Punktionsstelle ein Fermentaustritt stattfindet. Daß eine solche Labilität der Zellstrukturen die Voraussetzung für einen Fermentaustritt bei der Leberpunktion ist, beweisen der fehlende SGOT-Anstieg nach der 2. Punktion sowie die Be-

funde bei den leichten Vergiftungen der Gruppe A und die Feststellungen von DEIBERT (3).
Hiermit stimmen auch die bereits geschilderten histologischen Befunde der gewonnenen Punktionszylinder überein. SCHLICHT (31) fand bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Punktionszylinder niemals schwerwiegende Schädigungen des Leberparenchyms. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Punktionszylindern von Kranken mit Schlafmittelvergiftungen stellten MASSHOFF u. STOLPMANN (22) allerdings intoxikationsbedingte "Veränderungen an bestimmten Organellen der Leberzellen" fest. Zellkerne und Mitochondrien waren unverändert. Bei aller gebotenen Vorsicht wäre zu diskutieren, ob diese elektronenmikroskopisch beobachteten Veränderungen das pathologisch-anatomische Substrat für die von uns angenommene gestörte Zellintegrität darstellen.

Abschließend sei noch kurz auf die Frage eingegangen, in welcher Größenordnung Lebergewebe in der Umgebung der Punktionsstelle in Mitleidenschaft gezogen wird. Da für die Überschlagsberechnung mehrere Annahmen (normaler GOT-Gehalt, normaler Fermentumsatz in der vita reducta usw.) gemacht werden müssen, kann es sich hier nur um eine grobe Schätzung handeln. Vor allem muß die Voraussetzung gemacht werden, daß in dem betroffenen Gewebsbezirk die GOT vollständig austritt. Da dies wahrscheinlich nicht zutrifft, wird das tatsächliche Gewebsvolumen größer sein. Aus den Untersuchungen von SCHLICHT (31) kann gefolgert werden, daß wahrscheinlich kein wesentlicher Fehler begangen wird, wenn für eine Überschlagsrechnung der Fermentgehalt der normalen Leber zugrunde gelegt wird. 1 mg Lebergewebe enthält im Mittel ca. 50 ImE GOT (SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT (32); SCHMIDT (33)). Werden c mg Lebergewebe bis zum Fermentaustritt geschädigt, so werden c x 50 ImE GOT frei. Diese treten in das Plasmavolumen V (ml) über. Der Aktivitätsanstieg T beträgt demnach:

$$T = \frac{c \times 50}{V} \quad (\text{ImE/ml}).$$

Unter der Annahme eines durchschnittlichen Plasmavolumens von 2800 ml errechnet sich für einen Transaminaseanstieg von 89 ImE/ml bei den Patienten der Gruppe C nach der Leberpunktion, daß

$$c = \frac{89 \times 2800}{50} = 4984 \text{ mg},$$

d.h. ca. 5 g Lebergewebe betroffen sind.
Durch Wägung und Messung (nach Glattschneiden) frischer Leberpunktionszylinder unter dem Mikroskop ergab sich eine mittlere Länge der Zylinder von h = 22,1 mm bei einem Durchmesser von 2 r = 0,9 mm und einem Gewicht g von 16,1 mg. 1 mm^3 frisches menschliches Lebergewebe wog demnach ca. 1,15 mg.
Setzt man vereinfachend die Länge eines Punktionszylinders h = 20 mm und den Durchmesser des Zylinders 2 r = 1 mm, so kann das Volumen des betreffenden Leberbezirkes um die Punktionsstelle herum nach

$$V_{Hz} = (r_1^2 - r_2^2) \times \pi \times h$$

bestimmt werden. Hierbei ist r_2 der Radius des herausgestanzten Gewebszylinders (= 0,5 mm) und r_1 der Radius des darum liegenden geschädigten Gewebes.
Wenn r_2 = 0,6 mm beträgt, der geschädigte Gewebsmantel um den ausgestanzten Hohlraum nur 0,1 mm dick ist, errechnet sich dessen Volumen auf ca. 6,9 mm^3 oder 7,9 mg Lebergewebe. Der Plasmaaktivitätsanstieg betrüge demnach nur 0,14 ImE/ml, entzüge sich also dem Nachweis. Diese Verhältnisse werden etwa bei den Patienten der Gruppe A vorliegen.
Bei Vergrößerung des Wertes von r_1 auf 8 mm (Dicke des geschädigten Gewebsmantels = 7,5 mm) erhält man ein Lebervolumen von 4005 mm^3 und entsprechend 4,6 g geschädigtes Lebergewebe. Der Enzymaktivitätsanstieg betrüge 81,9 ImE/ml. Bei einem Wert r_1 = 9 mm wäre ein Aktivitätsanstieg von 103,7 ImE/ml zu erwarten. Der gefundene mittlere Aktivitätsanstieg nach der Leberpunktion bei den Kranken der Gruppe C ist demnach nur auf eine Beeinträchtigung eines relativ kleinen Bezirks um die Punktionsstelle herum zu beziehen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In vorliegender Arbeit wird über 20 Patienten mit Schlafmittelintoxikationen berichtet, die in 3 Gruppen (leichte Vergiftungen, schwere ohne und schwere mit entzündlichen Komplikationen) eingeteilt wurden.
Während der Dauer der Bewußtlosigkeit erfolgte bei diesen Kranken, um die unspezifische Allgemeinreaktion des Organismus auf die Intoxikation zu erfassen, die Bestimmung der Blutkörperchensenkungsreaktion (BSR), der eosinophilen Granulozyten, der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und der Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT) in täglichem, die der Elektrophorese, des Weltmann-Koagulationsbandes und der Thymoltrübungsprobe sowie der Reaktion nach MANCKE-SOMMER in zweitägigem Abstand.

Der Einfluß der Intoxikation auf das Lebergewebe wurde morphologisch durch Leberblindpunktionen geprüft, in Zusammenhang damit der Anstieg der SGOT nach den einzelnen Punktionen in verschiedenen Stadien und Schweregraden der Vergiftung.
Es ergab sich, daß die BSR, die Dauer der Eosinopenie bis zum 5. bis 6. Tage post intoxicationem in Abhängigkeit vom Verhalten der BSR, die Elektrophoresefraktionen, das Weltmann-Band und der Gerinnungsfaktor II typische pathologische Normabweichungen zeigten, die, wie der Vergleich mit der klinischen Symptomatik ergab, mit dem Ausmaß der unspezifischen Belastung des Organismus durch die Vergiftung korrelierten.
Bei der Thymoltrübungsprobe, der Reaktion nach MANCKE-SOMMER sowie den Gerinnungsfaktoren V und VII fanden sich keine wesentlichen oder mit der Schwere der Vergiftung parallel laufenden Normabweichungen.
Am Beispiel eines Patienten, bei dem eine schwere Schlafmittelintoxikation zu einer Senkung der Körpertemperatur geführt hatte, konnte gezeigt werden, daß die typischen unspezifischen Reaktionen des Organismus erst dann einsetzen, wenn die Phase der Hypothermie überwunden ist.

Der Vergleich zwischen tödlich ausgegangenen und überlebten Intoxikationen zeigte, daß die laufende Bestimmung des Prothrombins im Serum prognostische Schlüsse ermöglicht. Ein starker Abfall ohne Remission spricht nach unseren Erfahrungen, die inzwischen auch bei einer großen Anzahl von Patienten bestätigt wurden, für einen ungünstigen Ausgang. Die Zusammenhänge sind noch unklar.
Einen lediglich durch die Intoxikation ausgelösten Anstieg der Transaminaseaktivität (SGOT) sahen wir innerhalb der ersten Tage nach der Vergiftung - unabhängig vom Schweregrad derselben - nicht. Dagegen fanden wir nach Leberpunktionen am 4. Tag post intoxicationem bei schweren Vergiftungen einen Anstieg, der in Abhängigkeit vom Grad der Intoxikation stand, bei leichten Vergiftungen hingegen nicht.
Bei einer zweiten Punktion, nach Abklingen der akuten Vergiftungserscheinungen, blieb ein erneuter Anstieg aus.
Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung des gewonnenen Lebergewebes konnte keine wesentliche morphologische Veränderung gesehen werden. Es fanden sich allerdings gewisse Normabweichungen bei der elektronenmikroskopischen Auswertung.

Hieraus schließen wir, daß die schwere Intoxikation einen Eingriff in die Leberzellintegrität darstellt, und daß eine hinzukommende Belastung - in diesem Falle die Leberpunktion - zu einer wesentlich stärkeren Schädigung des Leberparenchyms führt, als es in einem späteren Stadium der Fall ist, in dem die akute Vergiftung überwunden und die Zellintegrität wiederhergestellt ist.
Der bei der Punktion angegriffene Lebergewebsbezirk wurde überschlagsmäßig berechnet.

L I T E R A T U R

1. AMELUNG, D.: Untersuchungen zur Größe der Eliminationsgeschwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum. Z.phys.Chem.318, 219 (1960).

2. AMELUNG, D., HORN, H.D. u. SCHRÖDER, E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment-Elimination aus dem Serum. Klin.Wschr.36, 963 - 970 (1958).

3. DEIBERT, K.: Das Verhalten der SGOT und SGPT nach einer Laparoskopie mit gleichzeitiger Leberpunktion. Acta Hepato-Splenol.10, 4, 234 - 239 (1963).

4. DRANGE, G.: Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit über die Zeit nach einmaligen, akuten Eingriffen in den Organismus. Inaug.Diss., Berlin, 1963.

5. EHLERS, P.: Klinische Beobachtungen bei der Behandlung schwerer Schädel-Hirntraumen. Inaug.Diss., Berlin, 1964.

6. EISENREICH, F.X. u. DEININGER, H.: Über das postoperative Verhalten der Plasmaeiweißkörper. Langenbecks Arch.klin.Chir.269, 425 - 434 (1951).

7. ESSELLIER, A.F., JEANNERET, R.L. u. KOSZEWSKI, B.J.: Die Prognose des Coma diabeticum. Erg.Inn.Med.u.Kinderheilkunde 3, 488 - 537 (1952).

8. EVANS, E.I. a. BUTTERFIELD, W.J.H.: The stress in the severly burned. Ann.Surg.134, 588 (1951).

9. GILETTE, R.W., MANSBERGER jr., A.R., OPPENHEIMER, J.H., CALDWELL, B.F. a. NEFF, E.G.: A New Preparation for the Study of Experimental Shock from Massive Wounds. Surgery S.Louis 43, 747 - 751 (1958).

10. HAUSS, W.H. u. LAMMERS, L.: Einfluß der Epinephrektomie auf das "Akute Syndrom". Klin.Wschr.30, 1087 - 1092 (1952).

11. HESS, B.: Enzyme im Blutplasma. Biochemie und Klinik, Herausg.: Weitzel, G. u. N. Zöllner, Thieme Stuttgart 1962.

12. HIRSCHBERG, E.: Das Verhalten der Serum-Eiweißfraktionen bei Herzoperierten, untersucht mittels Papierelektrophorese. Inaug.Diss. Berlin 1961.

13. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. S. 649 - 656, Thieme Stuttgart 1962.

14. HOFF, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie. Dtsch.med.Wschr.77, 65 - 69, 112 - 115, 146 - 150 (1952).

15. IBE, K., NEUHAUS, G. u. REMMER, H.: Die akute Doridenvergiftung. Internist 2, 247 - 260 (1961).

16. KALK, H. u. WILDHIRT, E.: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. S. 80 - 93, Thieme Verlag Stuttgart 1962.

17. KNEDEL, M. u. BUBE, F.W.: Modellversuche zum Reaktionschemismus von Serumlabilitätsproben. Klin.Wschr.33, 64 - 70 (1955).

18. KUTSCHERA-AICHBERGEN,H.: Die Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftung. Dtsch.med.Wschr.79, 1866 - 1867 (1954).

19. LASCH, H.G., MECHELKE, K. u. NUSSER, E.: Über Änderungen der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und VII bei hyper- und hypozirkulatorischen Kreislaufumstellungen der Katze. Dtsch.Arch.klin.Med.204, 1 - 21 (1957).

20. LAUBENTHAL, F.: Schlafmittelmißbrauch. Dtsch.med.Wschr.76, 974 - 977 (1951).

21. LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. 3. Aufl., Birkhäuser Basel u. Stuttgart 1960.

22. MASSHOFF, W. u. STOLPMANN, H.J.: Elektronenmikroskopische Befunde in Leberbiopsien nach exogener Intoxikation. Klin.Wschr.42, 1, 21 - 27 (1964).

23. MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme Stuttgart 1959, p. 297 - 315.

24. MÜLLER, F.- SEIFERT, O.: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Bearbeitet von H.Frhr.v.KRESS, Verlag v. J.F. Bergmann München 1962.
a) 354 - 355 b) 362 - 371 i) 443
c) 357 - 358 d) 358 - 359
e) 356 f) 221 - 224
g) 210 - 211 h) 420 - 421

25. NEUHAUS, G.: Klinische Untersuchungen nach Herzoperationen unter besonderer Berücksichtigung des Postcommissurotomie-Syndroms. Habilitationsschrift Berlin 1958.

26. NEUHAUS, G.: Pathophysiologie und Klinik von Erkrankungen bei Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta. Verhdlg.Dtsch.Ges.Inn.Med. 69. Kongr., S. 16 - 40. J.F. Bergmann München 1963.

27. NEUHAUS, G., BENNHOLD, I., KESSEL, M. u. WELLER, H.: Beitrag zur Frage der Elimination von Plasmaenzymen anhand von Untersuchungen bei einem Patienten mit schwerer Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Klin.Wschr.41, 12, 619 - 620 (1963).

28. NYDICK, I., WROBLEWSKI, F. u. LADUE, J.S.: Evidence of increased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGO-T) activity following graded myocardial infarcts in dogs. Circulation 12, 161 (1955).

29. OEFF, K.: Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen. Z.ges.exp.Med.123, 294 - 308 (1954).

30. PROBST, V., SCHUMACHER, G. u. MÜLLER, E.: Über die Abhängigkeit "normaler" postoperativer Serumeiweißveränderungen von der Schwere des operativen Gewebstraumas. Die Medizinische 1958, 38 - 46.

31. SCHLICHT, I.: Bioptische Leberbefunde bei Vita reducta. Verhdlg.Dtsch.Ges.Inn.Med. 69. Kongr., S. 130 - 136. J.F. Bergmann München 1963.

32. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT, E.: Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels bei chronischen Leberentzündungen. Ferment-Aktivitätsbestimmungen in der menschlichen Leber. IV. Klin.Wschr.36, 611 (1958).

33. SCHMIDT, F.W.: Zur diagnostischen Bedeutung der Enzyme. In: Enzymatische Regulationen in der Klinik. B. Schwabe Basel 1960.

34. SCHUMACHER, G. u. SCHLUMBERGER, H.D.: Über Veränderungen der α_2-Globuline des Serums. Dtsch.med.Wschr.88, 645 - 651 (1963).

35. SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptions-Syndrom. Thieme Stuttgart 1953.

36. ZETTEL, H. u. KNEDEL, M.: Die Veränderungen der Plasmaeiweißkörper während operativer Eingriffe. Chirurg 23, 460 - 463 (1952).

Für die Überlassung des Themas vorliegender Arbeit und das rege Interesse bei deren Ausführung danke ich hiermit Herrn Professor Dr. G. NEUHAUS, Oberarzt an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin und Leiter des Reanimationszentrums.

Außerdem bin ich Frau Dr. K. IBE für ihre Unterstützung zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 14.4.1936 wurde ich als einziges Kind des Bauarchitekten Hans-Georg Humpert und seiner Ehefrau Dora in Stettin geboren.

Noch im selben Jahre, nach einem schweren Arbeitsunfall meines Vaters, der ihn zum Invaliden machte, zogen wir nach Berlin, wo ich seitdem ohne Unterbrechung lebe.

Im Jahre 1946 wurde ich in der Humboldt-Oberschule in Berlin-Tegel eingeschult. Dort bestand ich im Frühjahr 1955 das Abitur und immatrikulierte im kommenden Sommersemester bei der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Hier absolvierte ich mein ganzes Studium, welches ich am 2.9.1961 mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Nach ordnungsgemäßer Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit bewarb ich mich um eine Anstellung als Vollassistent an der I.Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin, Reanimationszentrum, wo ich seit dem 1.1.1964 tätig bin.